FACULTE DE MEDECINE SAINT-ANTOINE PARIS

ANNÉE 1973

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Philippe BOURSIER

Né le 1er septembre 1941, à Paris-18e

Présentée et soutenue publiquement le 1973

FIBRILLATION VENTRICULAIRE EN TORSADE DE POINTE ET PRENYLAMINE

Président : M. ANDRÉ MATHIVAT, Professeur

PARIS — 1973

FACULTE DE MEDECINE SAINT-ANTOINE PARIS

ANNÉE 1973 **THÈSE** N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Philippe BOURSIER

Né le 1er septembre 1941, à Paris-18e

Présentée et soutenue publiquement le 1973

FIBRILLATION VENTRICULAIRE EN TORSADE DE POINTE ET PRENYLAMINE

Président : M. ANDRÉ MATHIVAT, Professeur

PARIS — 1973

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

U N I V E R S I T E P A R I S VI

-:-

F A C U L T E D E M E D E C I N E S A I N T - A N T O I N E

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:

Maîtres de Conférences

MM.	AKOUN G.	Médecine	MM.	HUGUIER M.	Chirurgie
	ALBY J.M.	Psychiatrie		KRULIK M.	Méd. Générale
	AMSTUTZ P.	Réanimation		LAUGIER A.	Radiologie
	APOIL A.	Orth. Traun.		LEVY V.G.	Médecine
Mme	ARON D.	Ophtalmologie		MENSCH B.	Biophysique
MM.	ATTAL C.	Pédiatrie		MERY J. Ph.	Néphrologie
	BAUX S.	Chirurgie	Mme	MIGNON Fr.	Néphrologie
	BOURY G.	Chirurgie	MM.	NAJMAN A.	Hénatologie
	CHEYMOL G.	Pharmacologie		NICOLLE M.	Neurologie
	CHOUARD Cl.	O.R.L.		OPOLON J.	Médecine
	CLOAREC M.	Médecine		PAQUELIN Fr.	O.R.L.
Mme	COMBRISSON A.	Hénatologie		PISSARRO B.	Méd.Préventive
MM.	DECROIX G.	Pneumo-Phtisiol.		RAMPINI Cl.	Biochimie
	DELIGNE P.	Anesthésiologie		RICHARDET J.M.	Pédiatrie
	DOYON D.	Radiologie		ROLAND J.	Anat.Pathologiqu
	FONTAINE J.L.	Pédiatrie		SALAT J.	Obstétrique
	GAUTIER H.	Physiologie		SALMON Ch.	Hénatologie
	GRUNER M.	Chirurgie Infant.		SANTARELLI J.	Obstétrique
	GUILMET Cl.	Anesthésiologie		WEINMANN S.	Biochimie
	HERMAN D.	Médecine		WITCHITZ S.	Cardiologie
	HUGUET Cl.	Chirurgie			
	BARRITAULT L.	Biophysique (ff)		THOMAS M.	Médecine (ff)
	BODIN F.	Médecine (ff)		VERGEZ P.	Bactériologie (f
	BIGOT R.	Radiologie (ff)			

Enseignants Associés

M.C.A. M. ELIAKIS E. Médecine Légale

Enseignants Contractuels

M.C.A. M. KIRSCH F. Physiologie Biochimique

Directeurs d'Enseignement Clinique

MM.	ETIENNE	MM.	BENSAUDE	MM.	ZENATTI
	LEGRAND		DUPUIS		NATALI
	BERTHET		MICHAUD		ROMEO
	FASANO		CRIMAIL		LAMBERT
	ROISIN		WEILL		CHASSERANT
	VIALAS		FORTESA	Mme	TAQUET

Chargés d'Enseignement

MM.	BRUEZIERE	Chirurgie Infantile	MM.	DUNET	Endocrinologie
	CRISTOL	Cardiologie		LOFFREDO	Obstétrique

Attachés d'Enseignement

MM.	CASASSUS	Cardiologie	MM.	MIGNOT	Neurologie
	COUVREUR	Thérapeutique		SAUVAN	Cardiologie
	DES LAURIERS	Neurologie		VANNIER	Pneumologie
	GALLOUEDEC	Pneumologie		POULET	
	ABITBOL			RACHINEL	
	MARTEAU			DUCAN	
	GAMERMANN			LEWKOWICZ	
	JOANNIDES			MEILLAUD	
	MAUGENEST				

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543927_0007

A MES PARENTS

A MA FEMME

A MONSIEUR LE PROFESSEUR André MATHIVAT

Médecin des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'Honneur
Chef de Service à l'Hôpital Ambroise Paré
92 - BOULOGNE S/SEINE

Qui a bien voulu accepter la
présidence de cette thèse.

Avec mes remerciements.

A MES MAITRES DE LA FACULTE ET DES HOPITAUX DE PARIS

MONSIEUR LE PROFESSEUR CERBONNET G.
MONSIEUR LE PROFESSEUR POLONOVSKI J.
MONSIEUR LE DOCTEUR FOREST A.
MONSIEUR LE PROFESSEUR BRISSAUD H.
MONSIEUR LE PROFESSEUR PIERON R.
MONSIEUR LE DOCTEUR RETTORI R.

A MONSIEUR LE DOCTEUR J.P. NORMAND

Chef de Clinique - Assistant des Hôpitaux

Qui m'a inspiré le sujet de cette thèse et m'a guidé tout au long de sa réalisation.

FIBRILLATION VENTRICULAIRE EN TORSADES DE POINTE

ET PRENYLAMINE

A PROPOS DE QUATRE OBSERVATIONS

-:-:-:-:-

I N T R O D U C T I O N

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

La prénylamine, fréquemment utilisée dans le traitement de fond de l'angine de poitrine a été rendue responsable, dans certains cas demeurés rares à ce jour, de la survenue de troubles du rythme ventriculaire à type de "Torsades de Pointe".

Quatre nouveaux cas ont pu être observés à l'unité de soins intensifs du service de cardiologie de l'hôpital Ambroise Paré; ils feront l'objet de ce travail. Un bref rappel sera préalablement donné de l'état actuel des connaissances sur les torsades de pointe, à partir des articles récents de MOTTE et collaborateurs (55) et BROCHIER et collaborateurs (4).

PREMIERE PARTIE

LES TORSADES DE POINTE

Dans le cadre des arythmies ventriculaires syncopales, les Torsades de Pointe constituent une entité individualisable par leur mode de survenue, leur morphologie, leur évolution, leurs étiologies et leur traitement.

HISTORIQUE

Ce trouble du rythme ventriculaire est connu depuis les travaux de MAC WILLIAMS (1923) de WIGGERS (1929) (92). En 1949 SCHWARTZ le décrit sous le nom de "fibrillation ventriculaire transitoire" (72) (73). En 1960 SMIRK et PALMER (58) (82) étudient le phénomène R/T et en 1964 PICK (61) distingue les fibrillations ventriculaires succédant à un couplage court entre la dernière systole sinusale et l'extra-systole inductrice de celles qui succèdent à un couplage long. C'est à DESSERTENE (11),(12),(13), que nous devons l'individualisation de cette arythmie ventriculaire et son nom évocateur de "Torsade de Pointe". Son mécanisme et ses étiologies ont été étudiés dans des travaux ultérieurs (11),(55),(64),(70).

DESCRIPTION ELECTROCARDIOGRAPHIQUE

Si les "torsades de pointe" reçoivent encore des dénominations multiples (56), (64), (80), leurs aspects électrocardiographiques sont monomorphes.

- Le tracé de base, intercritique, comporte toujours d'importants troubles de la repolarisation. L'espace QT ou QTU est allongé, sa durée dépasse habituellement 600 millisecondes. L'onde T est généralement élargie et de très grande amplitude ; il peut exister une onde U géante.

- L'accès débute par une extrasystole R/T tardive du fait de l'allongement de QT. Le premier ventriculogramme étant généralement de sens opposé au décalage du segment ST qu'il interrompt.

- Le trouble du rythme qui dure en général 3 à 5 secondes, réalise une succession de ventriculogrammes élargis, nettement individualisés avec une phase rapide et une phase lente, de fréquence comprise entre 160 et 280 par minute. Les ondes P sont dissociées. L'amplitude des ventriculogrammes varie progressivement, et tous les 5 à 10 complexes leur sens s'inverse sur une ou plusieurs dérivations (c'est dire l'intérêt des enregistrements synchrones) réalisant un aspect de torsade autour de la ligne isoélectrique.

- L'accès cède spontanément en règle générale, le rythme de base réapparaissant après une pause ventriculaire plus ou moins longue. Cet aspect oppose radicalement la "torsade de pointe" à la fibrillation ventriculaire vraie.

- La récidive est habituelle sans traitement.

TRADUCTION CLINIQUE

Les torsades de pointe, lorsqu'elles sont brèves, peuvent être asymptomatiques ou ressenties sous forme de palpitations et de lipothymies. Une crise prolongée donne lieu habituellement à une syncope qui dure tant que persiste l'accès. Un état de mal syncopal est fréquemment observé, car les crises en général ont tendance à se répéter. Les syncopes peuvent en l'absence de traitement conduire à la mort par transformation de la torsade de pointe en fibrillation ventriculaire vraie irréversible spontanément (72), (93).

ETIOLOGIE

Tous les facteurs susceptibles de créer une désynchronisation diffuse de la repolarisation myocardique peuvent être responsables de Torsades de pointe.

- Les grandes bradycardies chroniques
  Elles sont la première cause de désynchronisation par ralentissement du rythme cardiaque (30), (31).

  . Le bloc auriculo-ventriculaire, de haut degré, à rythme idioventriculaire lent (7), (13), (25), (29), (55), (56), (64), (72), (77). Sur le tracé intercritique il existe dans ce cas des anomalies de la repolarisation soit, un allongement du segment QT et des anomalies de T (90).

  . Les bradycardies d'origine supraventriculaire, qu'il s'agisse de bloc sino-auriculaire, de bradycardie sinusale de paralysie auriculaire ou de fibrillation auriculaire lente.

- La déplétion potassique est une étiologie assez fréquente (19), (26), (55), (64), (69), (70), (78), (80), (87), en effet le déficit potassique absolu ou relatif (91) entraîne des troubles de la repolarisation propices à la survenue de torsades de pointe (86). Devant une telle arythmie et d'autant plus si le rythme de base est sinusal (87), il faut rechercher une prise de corticoïdes, de diurétiques, de laxatif, un abus de réglisse.

- La déplétion magnésienne, dont l'action sur le myocarde est étroitement liée à celle de la déplétion potassique semble pouvoir induire des torsades de pointe (43), (48), (75), (93) et en particulier être responsable de celles que l'on observe dans l'alcoolisme chronique (41), (48), (64).

- Le surdosage ou l'intoxication par la quinidine et les drogues à effet quinidinique peuvent se compliquer et cela est logique de torsades de pointe (18), (36), (44), (75). Il s'agit le plus souvent d'une tolérance basse du sujet à ces drogues (7), (8), (14), (49), (74), (75) sans doute en raison de la préexistence de facteurs favorisant cette arythmie : cardiomégalie, digitalisation contemporaine, choc électrique, prise de diurétiques, (63), (68). La constatation d'un allongement de QT, d'un décalage du segment ST et d'une onde T large et ample impose l'arrêt immédiat de la prise du médicament, et si les torsades s'ébauchent, la mise en place d'une sonde de stimulation endocavitaire (18).

- Le surdosage ou l'intoxication par l'hypochloride de thioridazine (Melleril) a pu donner lieu à des accès de torsades de pointe (10), (37), (42), (71). Certaines morts subites ont été rapportées (27), (37), (42). Les troubles de

la repolarisation que donne ce produit pourraient être secondaires à son effet quinidine-like (52), à la fuite urinaire de potassium (2) ou de magnésium (38) qu'il favorise.

- L'ischémie myocardique, bien qu'étant une des sources les plus fréquentes d'allongement du segment QT n'est que rarement en cause. Cependant l'arythmie ventriculaire compliquant parfois un infarctus du myocarde peut revêtir l'aspect en "torsade de pointe" s'il existe un facteur adjuvant : bloc auriculo-ventriculaire, hypokaliémie, traitement par la quinidine.

- Le syndrome de JERVELL et LANGE-NIELSEN, connu depuis 1957 associe chez l'enfant : surdimutité et malaises ou syncopes (40). Les troubles de la repolarisation observés dans cette affection familiale ont suggéré d'établir une relation de cause à effet entre les syncopes et des accès de torsades de pointe (55), (59), (64), (67), (88). La confirmation a été donnée par des enregistrements électro-cardiographiques contemporains des accidents nerveux. Les morts subites observées dans le cadre de ce syndrome peuvent être attribuées à la dégénérescence des torsades de pointe en une fibrillation ventriculaire vraie. Enfin, l'exitence d'une forme hétérozygote sans surdimutité a été évoquée (39), (89).

- Rôle des digitaliques
Le fait que les digitaliques diminuent l'espace QT et que l'on n'ait jamais observé de torsade de pointe au cours des grandes intoxications par ces dérivés ne permet pas de les retenir parmi les étiologies de cette arythmie, cependant, leur effet dromotrope négatif ainsi que leur possibilité de désynchroniser les cellules myocardiques en font un facteur favorisant.

TRAITEMENT

La survenue de torsades de pointe ou même d'un bigéminisme ventriculaire sur "QT long", accompagné ou non de syncopes, impose d'urgence la prise de 3 mesures thérapeutiques.

- La prescription ou l'arrêt formel des drogues à effet bathmotrope négatif

  L'administration de drogues bathmotrope négatif à un sujet présentant des torsades de pointe en pensant que cette arythmie est due à une hyperexcitabilité myocardique ne ferait qu'augmenter la désynchronisation de la repolarisation et partant le nombre des crises (61), dans ce cas la répétition des chocs électriques favorisant la fuite potassique hors de la cellule myocardique aggraverait encore le phénomène et conduirait à l'asystolie finale (64),(65). Au contraire, si besoin est, pour gagner le temps nécessaire à la réalisation d'un entraînement électrosystolique, c'est une drogue qui accélère la fréquence cardiaque et la conduction intra-ventriculaire - l'isopropylnoradrénaline-qu'il faut prescrire (55), (77). L'atropine peut être efficace dans le cas d'une bradycardie supraventriculaire.

- La réalisation d'un entraînement électrosystolique

  A rythme rapide, si l'entraînement électrosystolique n'interrompt pas l'accès de torsade de pointe en cours, il évite sa récidive en accélérant le rythme de base, c'est-à-dire en resynchronisant la repolarisation (94). C'est donc le traitement de choix de cette arythmie (18), (34), (35), (41), (50), (55), (56), (64), (69), (71).

- Le traitement étiologique

Des torsades de pointe compliquant un bloc auriculo-ventriculaire chronique attestent de la gravité de ce dernier et imposent la mise en place d'une sonde de stimulation intracardiaque, s'il s'agit d'une bradycardie supra-ventriculaire, il faudra augmenter la fréquence cardiaque.

La déplétion potassique ou magnésienne devra être compensée.

L'arrêt du médicament (quinidine - thioridazine) est formel en cas d'intolérance, s'il s'agit d'une intoxication le lavage gastrique s'il est encore possible sera pratiqué. La digitaline qui raccourcit l'espace QT et la période réfractaire des cellules myocardiques apparaît comme le traitement le plus logique du syndrome de Jerwell et Lange-Nielsen au cours duquel la fréquence cardiaque est normale ou élevée (6), (15), (22).

D E U X I E M E P A R T I E

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

L E S O B S E R V A T I O N S

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

FOUCHARD et collaborateurs et PICARD et collaborateurs ont rapporté simultanément les premières observations permettant d'incriminer la prénylamine comme étiologie possible des torsades de pointe. Un certain nombre d'observations sont venues depuis lors appuyer cette hypothèse (3), (66).

Quatre cas nouveaux sont rapportés dans la deuxième partie de ce travail (57).

°

° °

PREMIERE OBSERVATION

Madame BAU..., âgée de 62 ans, est hospitalisée le 26.3.72, après plusieurs pertes de connaissances brèves. L'électrocardiogramme enregistré à son arrivée (Fig. I A) révèle l'existence de torsades de pointe caractéristiques qui surviennent, par courtes salves, sur un fond de rythme sinusal. Dans leur intervalle, l'espace QTU est considérablement allongé (720 millisecondes) et il existe des extra-systoles ventriculaires bigéminées ou en salves naissant avant la fin de l'onde T du complexe de base. Ses troubles du rythme disparaissent immédiatement sous l'effet d'une perfusion d'isopropylnoradrénaline de courte durée (Fig. I B), et une prévention efficace des récidives est obtenue par le seul entraînement électrosystolique ventriculaire à la fréquence de 120 par minute, poursuivi pendant les 4 premiers jours de l'hospitalisation. Les anomalies de la repolarisation régressent en une dizaine de jours (Fig. II) pour disparaître définitivement, comme en témoigne un électrocardiogramme enregistré sept mois plus tard.

Cette patiente était soumise depuis trois mois à un traitement comportant 2 comprimés de prénylamine par 24 heures. Elle avait consulté deux ans plus tôt pour un angor d'effort et à cette époque, l'électrocardiogramme était normal. Il n'y avait eu aucune recrudescence récente des douleurs angineuses qui, dans l'ensemble, étaient peu fréquentes. Elle n'absorbait aucun diurétique, et les kaliémies et kaliuries dosées quotidiennement pendant son séjour hospitalier sont restées normales (Tableau 1).

La régression des anomalies de la repolarisation a d'ailleurs été obtenue sans aucun apport potassique, et uniquement en arrêtant le traitement par la prénylamine.

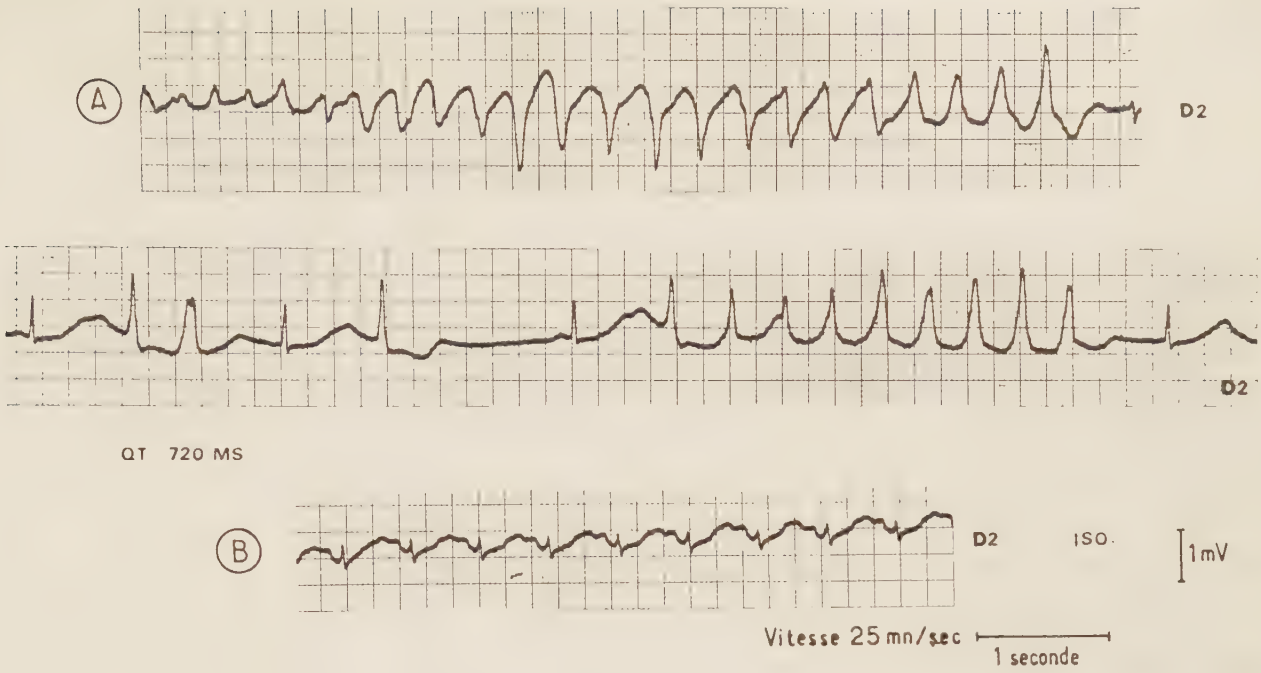

A
D2
D2
QT 720 MS
B
D2
ISO
1mV
Vitesse 25 mn/sec
1 seconde

FIG. I

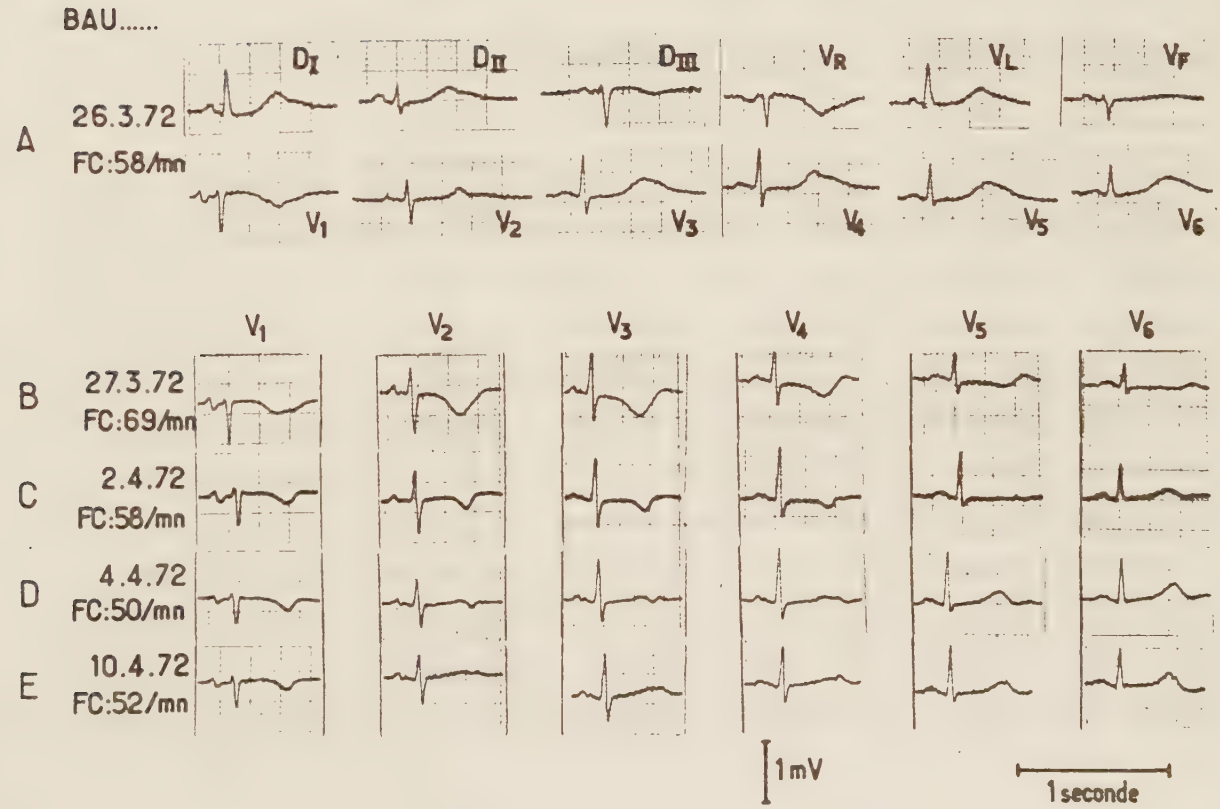

BAU.....
A
26.3.72
FC:58/mn
DI
DII
DIII
VR
VL
VF
V1
V2
V3
V4
V5
V6
B
27.3.72
FC:69/mn
C
2.4.72
FC:58/mn
D
4.4.72
FC:50/mn
E
10.4.72
FC:52/mn
1mV
1 seconde

FIG. II

DEUXIEME OBSERVATION

Madame MAZ..., âgée de 53 ans, est hospitalisée le 22.3.73 pour des pertes de connaissance répétées et de brève durée. Un électrocardiogramme enregistré au cours de l'une d'elles montre que celles-ci sont dues à des torsades de pointe (Fig. III). En dehors des accès, il existe des extrasystoles bigéminées qui surviennent sur un fond de rythme sinusal, et des anomalies diffuses de la repolarisation ventriculaire, avec, en particulier, un allongement de QTU supérieur à 680 millisecondes. Une sonde de stimulation endocavitaire est immédiatement mise en place, et, sous l'effet d'un entraînement électrosystolique ventriculaire à la fréquence de 100 par minute, les troubles du rythme disparaissent. La durée de l'espace QTU se raccourcit progressivement et atteint la valeur de 440 millisecondes en dix jours environ (QT théorique : 380 millisecondes)(Fig. IV C). Sur un électrocardiogramme enregistré trois mois plus tard, la repolarisation ventriculaire est tout à fait normale et l'espace QT mesure 360 millisecondes (QT théorique : 340 millisecondes).

Cette patiente était traitée depuis trois ans pour un angor d'effort et prenait chaque jour deux comprimés de prénylamine et pendant vingt jours par mois deux comprimés d'amiodarone. Le 1.3.73, elle avait été hospitalisée dans un service de médecine pour une altération de l'état général, et à cette occasion on avait fait la preuve de l'existence d'une cirrhose. Les anomalies de la repolarisation ventriculaire étaient apparues pendant cette hospitalisation puisque l'électrocardiogramme enregistré à l'entrée était normal (Figure IV A) alors que sur celui du 13.3.73 (Fig. IV B) il existait un allongement de la durée de l'espace QTU à 720 millisecondes. Ces anomalies s'étaient accentuées malgré

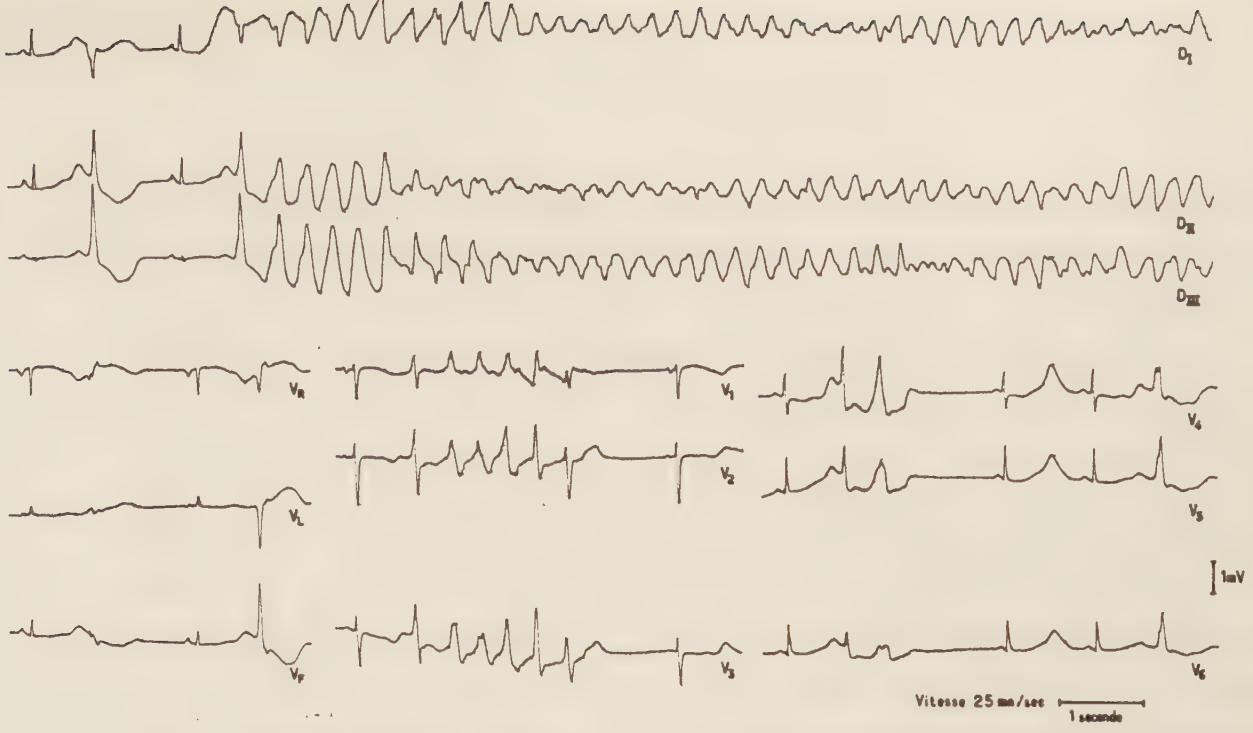
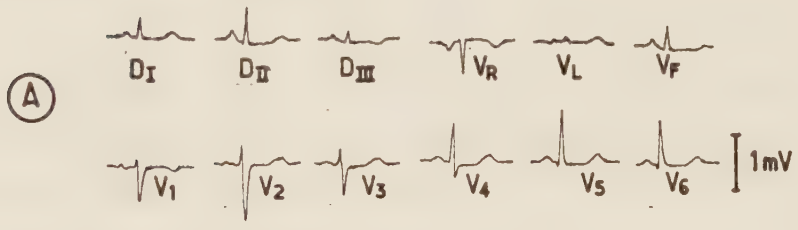


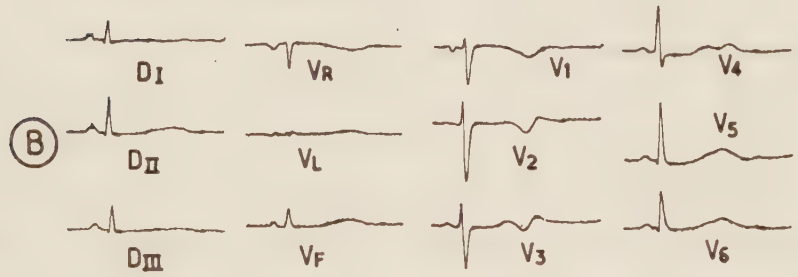
FIG. III

MAZ.....

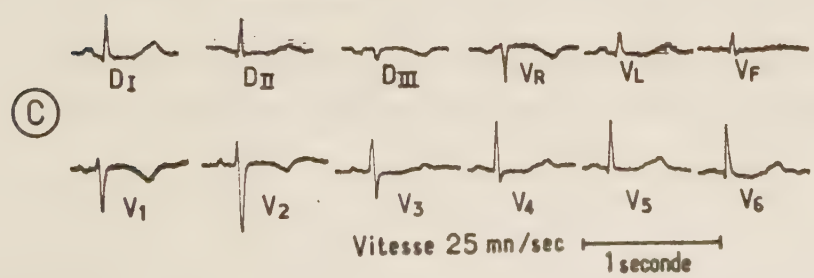
3.3.73 _ FC: 94/mn



13.3.73 _ FC: 57/mn



31.3.73 _ FC: 67/mn



l'administration de trois grammes de chlorure de potassium par 24 heures per os et la patiente avait dû être transférée dans le service le 22.3.73 en raison de l'apparition de torsades de pointe. Pendant la période comprise entre le 1.3.73 et le 13.3.73, le traitement comportait uniquement trois comprimés de prénylamine par 24 heures, soit une dose plus forte que la dose habituelle. En outre, le traitement par l'amiodarone avait été interrompu depuis une vingtaine de jours lorsqu'apparurent les torsades de pointe. Le 1.3.73 et le 13.3.73 les kaliémies étaient respectivement de 4,1 mEq/l et de 3,6 mEq/l. La magnésémie était de 20 mg/l le 22.3.73. Les valeurs des kaliémies et kaliuries observées à partir du 22.3.73 sont indiquées dans le tableau N° 1.

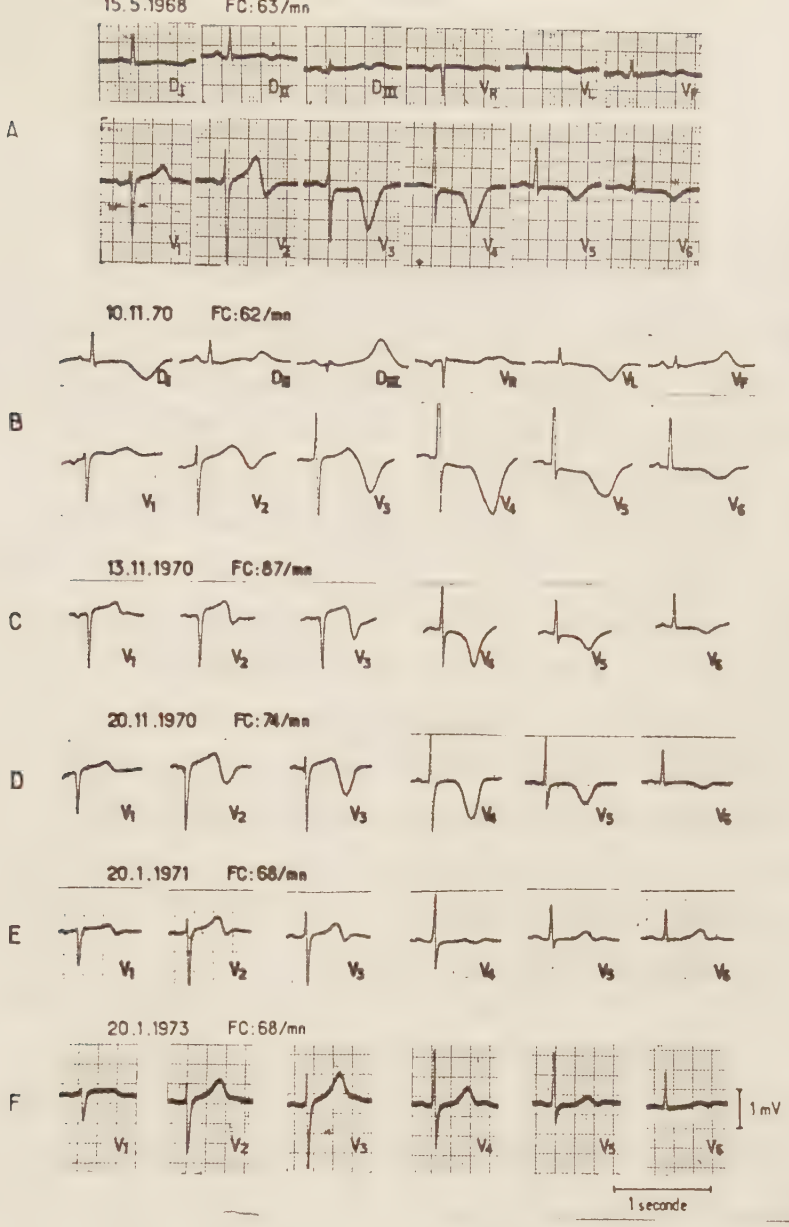
TROISIEME OBSERVATION

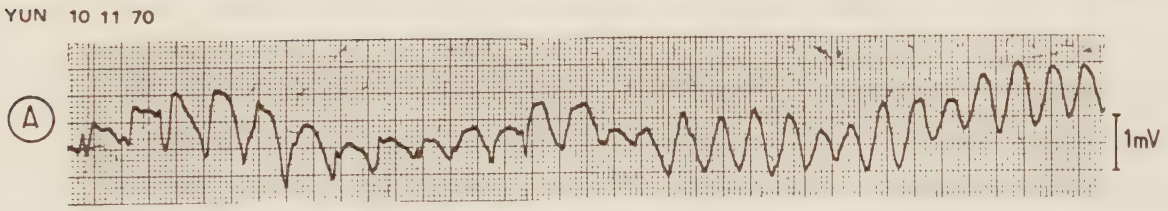
Monsieur YUN..., âgé de 62 ans, ressent pour la première fois en mai 1968 des douleurs angineuses à l'effort. A cette date, il existe sur l'électrocardiogramme (Fig. V A) des signes d'ischémie sous épicardique antérieure et l'espace QTU mesure 600 millisecondes.

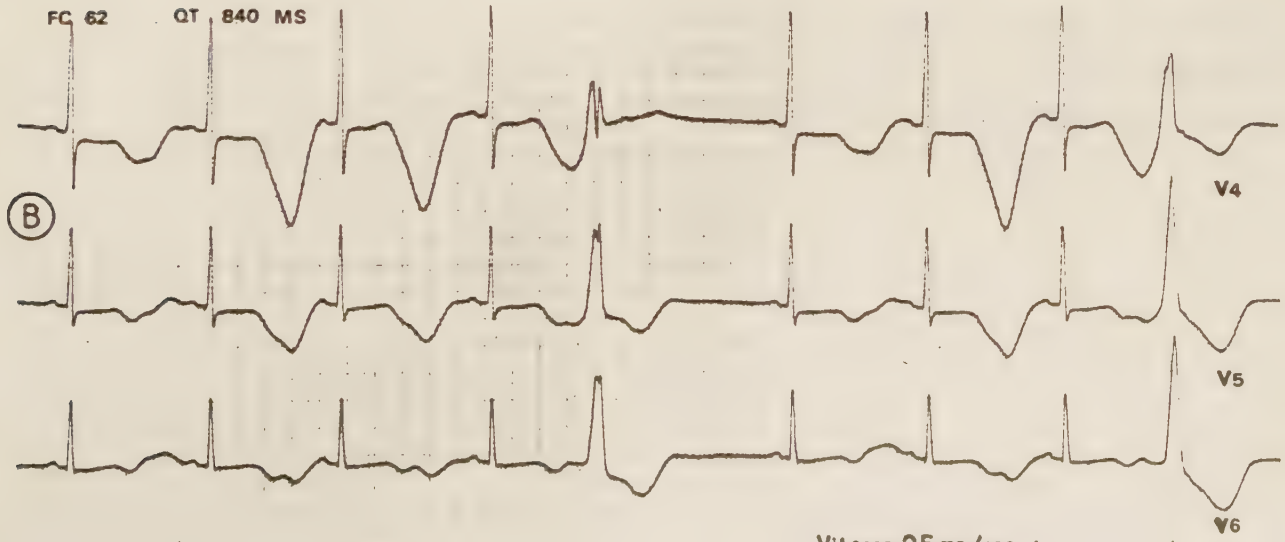
Sous l'effet d'un traitement anticoagulant et de la prescription d'un dérivé nitré à action retard les douleurs disparaissent. Le 2.11.70, elles reprennent et, le 4.11.70 un traitement est prescrit, comportant deux comprimés de prénylamine par jour. Le 10.11.70 survient une douleur plus intense et plus prolongée que les précédentes puis plusieurs pertes de connaissance brèves qui justifient son hospitalisation.

A l'arrivée, il existe sur l'électrocardiogramme (Fig. V B et VI B) des ondes T géantes et un allongement considérable de l'espace QTU à 840 millisecondes ainsi que des extrasystoles ventriculaires fréquentes qui surviennent sur un fond

G. V


15.5.1968 FC:63/mn
A
10.11.70 FC:62/mn
B
13.11.1970 FC:87/mn
C
20.11.1970 FC:74/mn
D
20.1.1971 FC:68/mn
E
20.1.1973 FC:68/mn
F
1 mV
1 seconde


YUN 10 11 70
A
1mV


FC 62
QT 840 MS
B
V4
V5
V6
Vitesse 25 mn/sec

de rythme sinusal à la fréquence de 62 par minute. Plusieurs torsades de pointe sont enregistrées (Fig. VI A), la plupart cédant spontanément, certaines nécessitant en revanche le recours au choc électrique externe en raison de leur prolongation. Une sonde de stimulation endocavitaire est mise en place ainsi qu'une perfusion contenant de l'héparine et du chlorure de potassium, le traitement par la prénylamine étant suspendu. Plusieurs torsades de pointe avec perte de connaissance sont encore observées à l'occasion d'un défaut de stimulation dû au déplacement de la sonde, mais, dès que celle-ci est remise en place et qu'un entraînement électrosystolique stable des ventricules à 120 par minute est assuré, elles disparaissent définitivement. Les électrocardiogrammes enregistrés les jours suivants révèlent l'apparition de signes de nécrose septale (Fig. V C et V D) confirmant ainsi le diagnostic d'infarctus du myocarde récent, déjà suggéré par les caractères de la douleur thoracique qui avait précédé l'hospitalisation et confirmé, en outre par une augmentation significative du taux des enzymes sériques. L'espace QTU se raccourcit progressivement et reprend en quelques jours une valeur sensiblement égale à celle qui avait été observée en mai 1968.

Les kaliémies et kaliuries observées pendant la période l'hospitalisation sont indiquées au tableau N° 1 ainsi que les quantités de chlorure de potassium administrées quotidiennement. Aucun diurétique n'avait été absorbé avant l'hospitalisation et il n'existait aucun facteur de déplétion potassique particulier. Les troubles du rythme précédemment décrits ne se sont pas reproduits depuis lors et, actuellement, l'électrocardiogramme est normal.

QUATRIEME OBSERVATION

Madame POI..., âgée de 54 ans, est hospitalisée le 5.4.73 à la suite de plusieurs syncopes. Il existe sur l'électrocardiogramme enregistré à son arrivée des altérations profondes de la repolarisation ventriculaire avec, en particulier, une onde U de grande amplitude (Fig. VII A et VII B). L'espace QTU mesure plus de 600 millisecondes et il existe, sur un fond de rythme sinusal à 75 par minute, des extrasystoles ventriculaires bigéminées et parfois en salves. Une torsade de pointe de brève durée, et qui n'entraîne pas de perte de connaissance, est alors enregistrée, justifiant la mise en place d'une sonde de stimulation endocavitaire. Sous l'effet de l'entraînement électrosystolique des ventricules à la fréquence de 100 par minute, les troubles du rythme disparaissent définitivement. Trois jours plus tard, l'électrocardiogramme est normal (Fig. VII E) et la stimulation est interrompue.

Cette patiente, qui n'avait jamais eu de douleur angineuse, recevait depuis trois ans un traitement comportant trois comprimés de prénylamine par 24 heures. En outre, elle était traitée depuis huit mois pour une hypertension artérielle et soumise pour cette raison à un traitement diurétique comportant une dose quotidienne d'un comprimé d'ambuside. Le jour de son hospitalisation la magnésémie était de 24 mg/l et la kaliémie était franchement abaissée puisqu'elle était de 2,7 mEq/l. Toutefois, les troubles du rythme disparurent en moins de 24 heures alors que la kaliémie était toujours aussi basse et qu'il n'y avait eu aucun apport de potassium. Leur disparition a été obtenue par conséquent, uniquement par l'arrêt du traitement par la prénylamine.

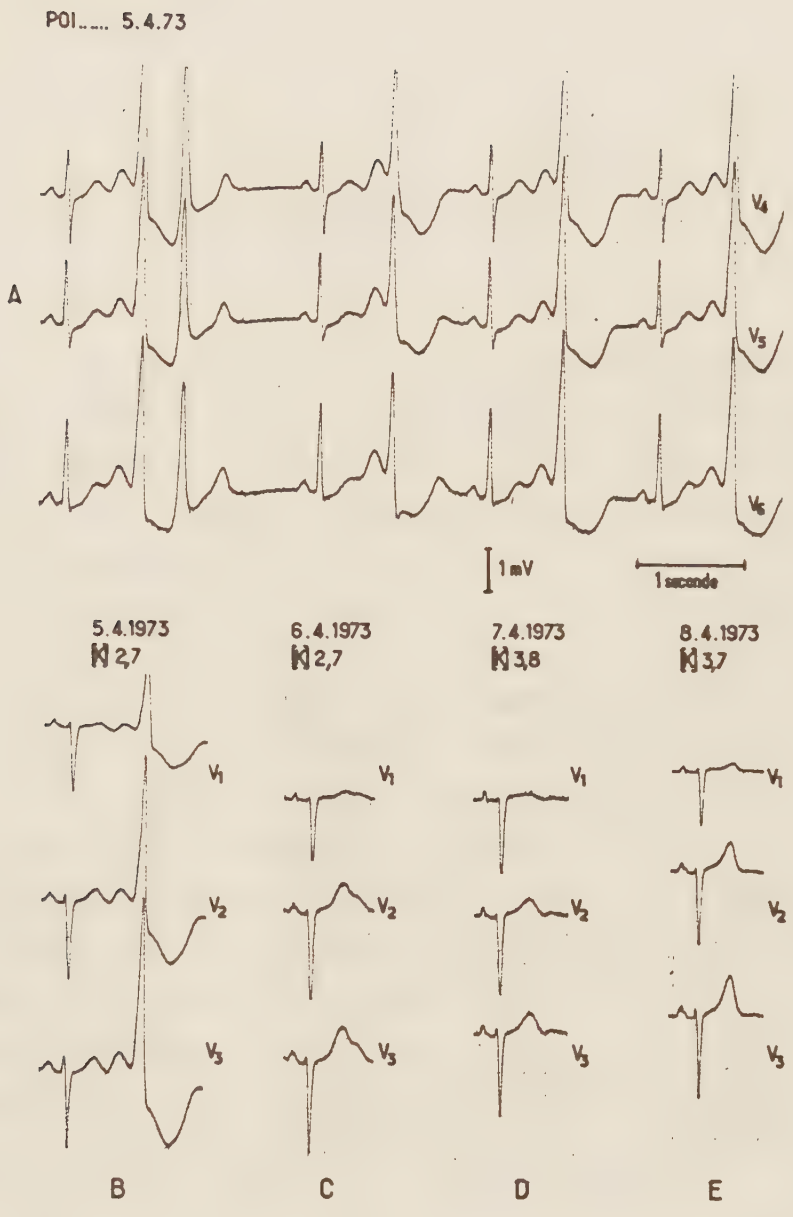

POI..... 5.4.73
A
V4
V5
V6
1 mV
1 seconde
5.4.1973
K 2,7
6.4.1973
K 2,7
7.4.1973
K 3,8
8.4.1973
K 3,7
V1
V2
V3
B
C
D
E

FIG. VII

T R O I S I E M E P A R T I E

D I S C U S S I O N

On peut considérer que la prénylamine a été l'unique facteur déclenchant des troubles du rythme dans la première observation. Il n'y avait en effet aucune autre étiologie actuellement connue pour expliquer la survenue de "QT long" et des torsades de pointe (4) et, de plus, la régression définitive des anomalies a été obtenue uniquement par l'arrêt du traitement. Il en va de même dans l'observation N° 2, puisque les anomalies électrocardiographiques sont apparues alors que le traitement ne comportait que de la prénylamine; il est peu probable que l'amiodarone ait joué un rôle dans la génèse des troubles du rythme, d'une part parce que l'administration de cette drogue avait été interrompue depuis une vingtaine de jours lorsqu'ils sont apparus et, d'autre part, parce que, dix jours après cette interruption, l'électrocardiogramme était tout à fait normal. Cette dernière constatation permet d'exclure l'hypothèse selon laquelle les effets de l'amiodarone auraient persisté au delà de son absorption du fait d'une accumulation.

Dans l'observation N° 4, il existait une hypokaliémie mais les troubles du rythme ont disparu du seul fait de l'arrêt du traitement par la prénylamine et avant qu'il n'y ait eu la moindre correction du déficit potassique. Il est donc probable que dans ce cas la prénylamine a potentialisé les effets de l'hypokaliémie.

Dans l'observation N° 3, la constatation d'une hypokaliémie modérée avait justifié l'administration de chlorure de potassium, mais le déficit potassique était trop peu marqué comme le suggère l'évolution des kaliémies et kaliuries, pour rendre compte de l'arythmie. L'ischémie myocardique aigue pourrait être incriminée et, de fait, sa responsabilité a pu être mise en cause dans certaines observations de torsades de pointe rapportées dans la littérature (7), (14), (53). Celles-ci sont à vrai dire exceptionnelles et encore faut-il souligner que dans la plupart d'entre elles, il existait d'autres facteurs étiologiques. Dans le cas présent, il est possible que l'ischémie ait potentialisé les effets de la prénylamine.

Au moment de la rédaction de ce travail, cinq observations de torsades de pointe induites par la prénylamine ont été publiées dans la littérature (3), (24), (60), (66). Dans l'une d'elles (66), l'étiologie de l'arythmie était mixte puisqu'il existait également une hypokaliémie consécutive à un traitement diurétique. Dans la plupart de ces observations, comme dans celles qui sont rapportées plus haut, la prénylamine avait été prescrite en raison de l'existence d'une insuffisance coronarienne chronique.

Les troubles du rythme étaient apparus dans tous les cas après plus de six semaines de traitement mais la troisième observation de ce travail suggère qu'ils peuvent apparaître dans un laps de temps plus bref (6 jours). Le délai était beaucoup plus long dans les observations N° 2 et 4 puisque le traitement avait été parfaitement toléré pendant une période de trois ans. Dans ces deux cas, les torsades de pointe étaient apparues à la faveur, soit d'une augmentation de la posologie (Obs. N° 2), soit d'une hypokaliémie (Obs. N° 4).

Il ne semble pas qu'on puisse incriminer une posologie excessive puisque celle-ci était de trois comprimés par 24 heures au maximum. Les études pharmacocinétiques réalisées chez l'homme (9), ont montré que la prénylamine est excrétée à la fois par les reins et les voies biliaires ; si les quatre patients avaient une fonction rénale normale, l'un d'eux avait une cirrhose hépatique et il est possible que cette affection ait favorisé l'accumulation de la prénylamine.

La possibilité de voir apparaître des torsades de pointe au cours d'un traitement par la prénylamine suggère que cette substance possède des propriétés analogues à celles de la quinidine. L'action antiarythmique de la prénylamine a d'ailleurs été démontrée expérimentalement sur le cobaye (47) : elle augmente la période réfractaire de l'oreillette gauche isolée, prévient la fibrillation induite par la digitaline et l'aconitine sur le coeur isolé, protège contre la fibrillation provoquée par la création d'un déficit en glucose et en potassium, l'injection d'adrénaline, et diminue la toxicité de la digitaline.

En raison de ces propriétés pharmacologiques, il faut souligner la nécessité d'une surveillance régulière de l'électrocardiogramme et en particulier de l'espace QT lors de tout traitement par la prénylamine; cette surveillance étant d'autant plus stricte que ce médicament est associé à d'autres susceptibles d'en potentialiser les effets (Quinidine, amiodarone, diurétiques). Cependant, en regard de la très large utilisation de la prénylamine, le caractère exceptionnel de la survenue de torsades de pointe qu'elle peut induire évoque la possibilité d'une susceptibilité individuelle qui dans l'état actuel de nos connaissances n'est pas prévisible.

	JOURS						
	1er	2ème	3ème	4ème	5ème	6ème	7ème
Observation N° 1							
Kaliémie mEq/l	4	4,4	4,1	4,4	3,9	3,6	4,1
Kaliurie mEq/24 h.	-	20	-	26	28	27	26
Apport de potassium en mEq/24 h.	-	-	-	-	-	-	-
Observation N° 2							
Kaliémie mEq/l	3,7 4,1	3,6	3,6	4,5	3,9	4,1	3,9
Kaliurie mEq/24 h.	-	-	17	26	80	57	54
Apport de potassium en mEq/24 h.	-	-	57	52	33	26	52
Observation N° 3							
Kaliémie mEq/l	3,3	3,8	4	4,5	4,3	-	5,2
Kaliurie mEq/24 h.	-	136	75	53	36	96	142
Apport en potassium en mEq/24 h.	156	78	130	90	97	104	104
Observation N° 4							
Kaliémie mEq/l	2,7	2,7	3,8	3,7	3,6	-	-
Kaliurie mEq/24 h.	-	30	48	102	-	-	-
Apport en potassium en mEq/24 h.	-	104	104	26	26	26	-

T A B L E A U I

EVOLUTION DES KALIEMIES ET DES KALIURIES

(Valeur normale de la kaliémie : 3,8 mEq/l en moyenne)

C O N C L U S I O N S

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

A l'Unité de Soins Intensifs du Service de Cardiologie de l'Hôpital Ambroise Paré, la Prénylamine a été incriminée quatre fois sur une période de trois ans comme étant vraisemblablement la cause de troubles du rythme graves. Il s'agissait dans tous les cas de "torsades de pointe" indiscutables :

1) la morphologie des ventriculogrammes était caractéristique.

2) dans leur intervalle, il existait des anomalies diffuses et profondes de la repolarisation ventriculaire avec un "QT long".

3) leur disparition a été immédiate et définitive sous l'effet de l'Isopropylnoradrénaline ou de l'entraînement électrosystolique à fréquence rapide.

Ces troubles du rythme étaient dans tous les cas responsables de syncopes itératives.

Dans leur intervalle, le rythme cardiaque était sinusal et il n'y avait pas de troubles de conduction auriculo-ventriculaire.

Dans deux observations, la Prénylamine était le seul facteur étiologique possible et la normalisation de l'électrocardiogramme a été obtenue par la seule interruption du traitement.

Dans un cas l'effet de la Prénylamine a été vraisemblablement potentialisé par une hypokaliémie. Les troubles du rythme ont cependant disparu dès l'interruption du traitement alors

que la kaliémie était tout aussi basse et qu'il n'y avait eu aucun apport de potassium.

Dans une observation enfin, les troubles du rythme sont apparus au cours d'un traitement par la Prénylamine prescrit à la phase aiguë d'un infarctus du myocarde.

Le délai d'apparition des torsades de pointe était très variable. Dans deux observations, il était très long puisqu'aucun incident particulier n'avait été observé au bout de trois ans de traitement. Les torsades de pointe sont apparues en fait soit après une augmentation de la posologie, soit après la survenue d'une hypokaliémie. Dans une observation le délai était particulièrement court (6 jours) mais, il est vrai que dans ce cas il y avait un infarctus du myocarde récent associé.

Dans aucun cas la posologie de la Prénylamine n'était excessive. Il faut toutefois noter que dans une observation il existait une cirrhose confirmée qui a pu retarder l'élimination biliaire du médicament.

Le fait que la Prénylamine puisse induire ou favoriser les accès de torsades de pointe suggère que cette drogue possède des effets analogues à ceux de la Quinidine.

Compte tenu de la très large utilisation de la Prénylamine ces accidents demeurent exceptionnels, mais leur gravité implique la nécessité d'une surveillance électrocardiographique régulière des sujets traités par ce médicament, et à plus forte raison s'il est associé à d'autres drogues susceptibles de potentialiser ses effets néfastes.

VU, le Président de Thèse,

M. le Professeur A. MATHIVAT

VU, le Doyen,

M. le Professeur LOYGUE

VU, le Recteur,

M. MALLET

B I B L I O G R A P H I E

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

1 - BACKMAN M., ELOSUO R. -
Modifications de l'électrocardiogramme et cure de chlorpromazine.
Annales Med. Int. 53, 1, 1964.

2 - BANT A., SAINT JEAN A. -
The effects of Phenothiazines on the E.C.G.
Canad. Med. Ass. J. 91, 537, 1964.

3 - BENS J.L., QUIRET J.C., DUBOISSET M., LESBRE J.Ph., BERNASCONI J. -
Syncopes par torsades de pointes d'origine iatrogène. Importance d'un terrain prédisposant. A propos de 7 observations. Coeur, 4 : 171, 1973.

4 - BROCHIER M., MOTTE G., FAUCHIER J.P. -
Tachycardie ventriculaire en torsades de pointes.
Actualités cardio-vasculaires médico-chirurgicales.
Paris, Edit. Masson 1972.

5 - BURDA C.D. -
Electrocardiographic abnormalities induced by thioridazine (Mellaril).
Am. Heart J., 76, 153, 1968.

6 - CHOUSSAT A., BROUSSON R., ZEBROWSKI A., BRICAUD H. -
Syndrome cardio-auditif familial.
Arch. Mal. Coeur 63, 1715, 1970.

7 - DALLE K.S., MELTZER E., KRAVITZ B. -
A new look at ventricular tachycardia.
Acta Cardiol. 22, 519, 1967.

8 - DAVIES P., LEAK D., ORAM S. -
Quinidine induced syncope.
Brit. Med. J., 5460, 517, 1965.

9 - DENGLER H., EICHELBAUM M., SCHOMERUS M. -
Pharmacocinétique de la prénylamine chez l'homme.
Symposium International sur la Prénylamine.
Capri, 1970, Edit. OSCAR PHARM.

10 - DESAUTELS S., FILTEAU C. -
Ventricular tachycardia associated with administration of thioridazine hypochloride (Melleril).
Canad. Med. Ass. J., 90, 1030, 1964.

11 - DESSERTENE F. -
Complexe électrique ventriculaire à phase lente prolongée.
Sem. Hôp. Paris, 8, 539, 1967.

12 - DESSERTENE F. -
La tachycardie ventriculaire à deux foyers opposés variables.
Arch. des Mal. Coeur, 59, 263, 1966.

13 - DESSERTENE F., FABIATO A., COUMEL Ph. -
Les variations progressives de l'amplitude de l'électrocardiogramme.
Act. Cardiol. Angeiol. Int., 15, 241, 1966.

14 - DOLARA A. -
Early premature ventricular beats, repetive ventricular response and ventricular fibrillation.
Am. Heart. J., 74, 322, 1968.

15 - DUPUIS C., LEURIDAN B., PELTIER J.M., DUCOULOMBIER H., NUYTS J.P., MAYOLLE Ph., DUCHATELLE A. -
Le syndrome de Jervell, Lange-Nielsen. A propos d'une observation.
Arch. Mal. Coeur, 62, 563, 1969.

16 - FABIATO A. -
Désynchronisation et resynchronisation dans le syncytium fonctionnel myocardique ; aspects électro-physiologiques et mécaniques.
Thèse de Sciences Paris 1970.

17 - FABIATO A., CORABOEUF E. -
Facteurs cellulaires et désynchronisation électrique ventriculaire.
J. Physiol. (Paris), 61, 277, 1969.

18 - FAIVRE G., GILGENKRANTZ J.M., PETITIER H., VEILLER M., DODINOT B. -
Possibilités et limites de l'entraînement électro-systolique dans les intoxications digitaliques et quinidiniques.
Arch. Mal. Coeur, 61, 1373, 1968.

19 - FAIVRE G., PETITIER H., DEBEVER J., ADAMEC R., RUF D. -
Fibrillation ventriculaire au cours d'une cure d'amaigrissement.
Ann. Med. Nancy, 5, 291, 1966.

20 - FAIVRE G., VEILLER M., THIBAULT G., HOEBER J.M. -
Troubles du rythme graves par surdosage en digitaline et quinidine.
Ann. Med. Nancy, 5, 301, 1966.

21 - FANKUSHEN D., RASKIN D., WALLACH S. -
Significance of hypomagnesemia in Alcoholic patients.
Amer. J. Med. 37, 802, 1964.

22 - FAUCHIER CL., REGY J.M., COMBE P. -
Sur un cas de syndrome de Jervell, Lange-Nielsen,
Pédiatrie 24, 843, 1969.

23 - FISCH Ch., KNOEBEL S., FEYGENBAUM H., GREENSPAN K. -
Potassium, Potentiel d'action, Electrocardiogramme et troubles du rythme.
Acquisitions Nouv. en Path. Cardio-Vasc., 7, 423, 1966.

24 - FOUCHARD J., BADOUAL P., SOULIE J., NORMAND J.P., COLCHER E., VILLEMIN I. -
Troubles du rythme syncopaux, coronarodilatateurs et anti-arythmiques.
Coeur, Med. Int. 11 : 111, 1972.

25 - FROMENT R. -
Précis de clinique cardio-vasculaire.
1962, Masson et Cie Edit. Paris.

26 - GETTES C., SURAWICK B. -
Effect of low and high concentration of potassium on the simultaneously recorded purkinje and ventricular action potentials of the perfused pig moderator band.
Circular. Res., 23, 717, 1968.

27 - GILES T.D., HODLIN R.K. -
Death associated with ventricular arythmia and thioridazine hypochloride.
J.A.M.A., 205, 108, 1968.

28 - GOBLE A.J. -
Paroxysmal ventricular fibrillation with spontaneous reversion to sinusal rythm.
Brit. Heart. J. 27, 62, 1965.

29 - HAIAT H., MOTTE G., DEGEORGES H. -
Bloc auriculo-ventriculaire avec hyperexcitabilité ventriculaire et syndrome de Stockes-Adams. Traitement d'urgence.
Sem. Hôp. Paris, 8, 497, 1968.

30 - HAN J., MOE G.K. -
Non uniform recovery of excitability in ventricular muscle.
Circul. Res., 14, 44, 1964.

31 - HAN J., MILLET D., CHIZZONITTI B., MOE G.K. -
Temporal dispersion of recovery of excitability in atrium and ventricle as a function of heart rate.
Amer. Heart. J., 71, 481, 1966.

32 - HANO J.E., HARRIS A.S. -
Effects of histamin and potassium release agents on ventricular rythm before and after coronary occlusion.
Am. Heart. J., 65, 368, 1965.

33 - HEATON F.E., PYRAH L.N., BERESFORD C.C., BRYSON R.W., MARTIN D.F. -
Hypomagnesemia in chronic alcoholism.
Lancet, 2, 802, 1962.

34 - HEIJLER F.L., DURRER D. -
Stimulation par paire du coeur.
Acta cardiologica, 23, 1, 1968.

35 - HEIMAN D.F., HELWIG J. -
Suppression of ventricular arrhythmias by trans-venous intraventricular pacing.
J.A.M.A.,195, 172, 1966.

36 - HOFFMAN B.F., STRAUSS H.C., SINGER D.H. -
"New" mode of action of antiarrhythmic agents.
Amer. J. Cardiol. 19, 151, 1967.

37 - HOLLISTER L., KOSEK J. -
Sudden death during treatment with phenothiazine derivatives.
J.A.M.A., 192, 1035, 1965.

38 - HUSTON J.R., BELL G.E. -
The effects of thioridazine hypochloride and chlor-promazine on the electrocardiogram.
J.A.M.A., 198, 134, 1966.

39 - JAMES T.N. -
Congenital diafness and cardiac arrhythmias.
Am. J. Cardiol., 19, 627, 1967.

40 - JERVE A., LANGE-NIELSEN F. -
Congenital diaf mutism, functional heart disease with prolongation of the QT interval and sudden death.
Am. Heart J., 54, 59, 1957.

41 - KASTOR J.A., DE SANCTIS R.W., HARTHORNE J.W., SCHWARTZ G.H. -
Transvenous atrial pacing in the treatment of refractory ventricular irritability.
Ann. Int. Med. 66, 939, 1967.

42 - KELLY M., FAY J.E., LAVERTY S.G. -
Thioridazine hypochloride (Mellaril) : its effects on the E.C.G. and a report of two fatalities with electrocardiographic abnormalities.
Canad. Med. Ass. J., 89, 546, 1963.

43 - KLEIGER R.E., SETA K., VITALE J.J., LOWN B. -
Effect of chronic depletion of potassium and magnesium upon the action of acetyl strophantidin of the heart.
Am. J. Cardiol., 17, 520, 1966.

44 - LATOUR H., PUECH P., HERTRAULT J., STEFANOV G., GROLLEAU R., SIMORRE R., SAT M. -
Syncopes après réduction de fibrillation auriculaire par choc électrique et hydro-quinidine.
Arch. Mal. Coeur, 59, 533, 1966.

45 - LEETSMA J., KOENING K.L. -
Sudden death and phenothiazine. A current controversy.
Arch. Gen. Psychiatry, 18, 137, 1968.

46 - LEPESCHKIN E., ROSENBAUM M.B. -
Coupling intervals of ventricular extrasystole in relation of the heart rate, the U wave, and the supernormal phase of excitability.
Circulation, 12, 82, 1957.

47 - LINDNER E. -
Untersuchungen über die flimmer-widrihe wirkung des N-(3'-Phényl-Propyl-(2')-1,1 Diphényl-Propyl-(3)-amino (Segontin R).
Arch. Int. Pharmacodyn. 146, 485, 1963.

48 - LOEB H.S., PIETRAS R.J., GUNNAR R.M., TOBIN J.R. -
Paroxysmal ventricular fibrillation in two patients with hypomagnesemia.
Circulation, 67, 210, 1968.

49 - LOUIS-GUSTAVE A. -
Accidents cardiovasculaires du traitement quinidinique.
Thèse, Paris, 1969.

50 - MAC CALLISTER B.D., MAC GOON D.C., CONNOLY D.C. -
Paroxysmal ventricular tachycardia and fibrillation without complete heart block. Report of a case treated with a permanent internal cardiac pace-maker.
Am. J. Card., 18, 898, 1966.

51 - MAC WILLIAM J. -
Some applications of physiology to medecine, ventricular fibrillation and sudden death.
British Med. J., 2, 215, 1923.

52 - MADAN B.R. -
Some cardiovascular actions of thioridazine hypochloride.
Arch. Intern. Pharmacodyn. 144,,299,,1963.

53 - MALLION J.M., AVEZOU F., DENIS B., YACCOUB M., MARTIN-NOEL P. -
Syndrome de QT long avec torsades de pointes, syncopes et insuffisance coronarienne.
Arch. Mal. Coeur, 65, 1209, 1972.

54 - MOTTE G. -
Les fibrillations ventriculaires.
Ann. Cardiol. Angéiol. 18, 45, 1969.

55 - MOTTE G., COUMEL Ph., ABITBOL G., DESSERTENE F., SLAMA R. -
Le syndrome QT long et syncopes par "Torsades de Pointes".
Arch. Mal. Coeur, 63, 831, 1970.

56 - MONROCHE A. -
Tachycardie paroxystique avec activité ventriculaire polymorphe au cours des blocs auriculo-ventriculaires.
Thèse, Angers, 1970.

57 - NORMAND J.P., KAHN J.C., MIALET G., BARDET J., BOURDARIAS J MATHIVAT A. -
Torsades de pointes induites ou favorisées par la Prénylamine.
A paraître.

58 - PALMER D.G. -
Interruption of T waves by premature QRS complexes and the relationship of this phenominon to ventricular fibrillation.
Amer. Heart J., 63, 367, 1962.

59 - PERNOT C., HENRY M., AIGLE J.C. -
Syndrome cardio-auditif familial de Jerwell et torsade de pointes.
Soc. Franç. Cardiol., 20 mars 1971.

60 - PICARD R., AUZEPY P., CHAUVIN J.P. -
Syncopes et altérations électrocardiographiques provoquées par la Prénylamine.
Ann. Cardiol. Angéiol. 20, 627, 1971.

61 - PICK A. -
Manifestation of the vulnerable phase in the human heart : "in SURAWICZ B. and PELLEGRINO E.D. Editors : sudden cardiac Death".
New York 1964 - Grune and Stratton p. 44.

62 - PICK A., KATE L.N. -
Manifestation of a vulnerable phase in the human heart
Circulation, 28, 785, 1963.

63 - PUECH P. -
Les syncopes après réduction de la fibrillation auriculaire.
Actual. Cardiol. Angéiol. Int. 7, 219, 1966.

64 - RAYNAUD R., BROCHIER M., NEEL J.L., FAUCHIER J.P., RAYNAUD Ph. -
Tachycardie ventriculaire à foyer variable et dyskaliémie.
Arch. Mal. Coeur, 62, 1578, 1969.

65 - REGAN T.J., MARKOV A., OLDEWURTEL H.A., HARMAN M.A. -
Myocardial K^+ loss after countershak and the relation to ventricular arrhythmias after non toxic doses of acetylstrophantidin.
Am. Heart. J., 77, 367, 1969.

66 - ROCHE P., MACREZ C. -
Une variété particulière de troubles rythmiques iatrogènes : les torsades de pointe.
Le Journal des agrégés 5, 387, 1972.

67 - ROMANO L., GEMME G., PONDIGLIONE R. -
Aritmie cardiache rare dell-eta pediatrica.
La clinica pediatrica 9, 656, 1963.
68 - ROTHFELD E.L., ZUCKER R.I., CREW A.H., BERNSTEIN A. -
Ventricular fibrillation, a late complication of direct-current counter shack.
Am. Heart J., 69, 807, 1965.
69 - SALVADOR M., THOMAS C., HAZENQ M., COMTE J., MERIEL P., LESBRE Ph. -
Troubles du rythme directement induits ou favorisés par les déplétions potassiques.
Arch. Mal. Coeur, 63, 230, 1970.
70 - SALVADOR M., BONHOURE J.P., MERIEL P. -
Accès itératifs de fibrillation ventriculaire induits par les grandes déplétions potassiques.
Arch. Mal. Coeur, 60, 1004, 1967.
71 - SCHOONMAKER F.W., OSTEEN R.T., GREENFIELD J.C. -
Thioridazine (Mellaril) induced ventricular tachycardia controlled with an artificial Pace-Maker.
Ann. Intern. Med., 65, 1076, 1966.
72 - SCHWARTZ S.P., HALLINGER L.M. -
Transcient ventricular fibrillation.
Am. Heart J., 48, 390, 1954.
73 - SCHWARTZ S.P., ORLOFF J., FOX C. -
Transcient ventricular fibrillation.
Am. Heart J., 21, 37, 1949.
74 - SEATON A. -
Quinidine-induced paroxysmal ventricular fibrillation treated with propanolol.
British Med. J., 1, 1522, 1966.
75 - SELZER A., WRAY H.W. -
Quinidine syncope paroxysmal ventricular fibrillation occuring during treatment of chronic atrial arrhythmia
Circul.,30, 17, 1964.
76 - SHERF D., COHEN J., SHAFIRA H. -
Ectopic ventricular tachycardia, hypokaliemia and convulsions in alcoholies.
Cardiologica, 50, 129, 1967.
77 - SHUMACKER E.E., SCHMOCK C.L. -
The control of certain cardiac arrhythmias with isopropyl non-epinephrine.
Am. Heart J., 48, 933, 1954.
78 - SINIKYN G., SANSUN L., GILLIAN L. -
Ventricular fibrillation precipited by mineral imbalance and hypoxis.
Am. Heart. J., 52, 619, 1956.
79 - SLAMA R., MOTTE G., VANETTI A., TEMKINE J. -
Hypokaliémie avec troubles du rythme syncopaux chez une malade entraînée par stimulateur intracorporel.
Presse Med., 78, 61, 1970.
80 - SMIRK F.M. -
Cardiac ballet : repetitions of complex electrocardiographic patterns.
British Heart J., 31, 426, 1969.
81 - SMIRK F.M. -
R waves interrupting T waves Brit. Heart J., 11,23, 19

82 - SMIRK F.M., PALMER D.G. -
Myocardial Syndrom with particular reference to the occurence of sudden death and premature systoles interrupting antecedent T wave.
Am. J. Cardiol. 6, 620, 1960.

83 - SOLOFF L.A., NANOSKY S.A., BOUTWELL J.H. -
The relationship of the electrocardiographic pattern of potassium depletion to the concentration of potassium in red blood cells.
Am. J. Med. Sc., 240, 280, 1960.

84 - STORSTEIN O. -
Adams-Stockes attacks caused by ventricular fibrillation in a man with an otherwise normal heart.
Acta Med. Scand. 133, 437, 1949.

85 - SULLIVAN J.F., LANEFORD H.G., SWARTZ M.J., FARREL C. -
Magnesium metabolism in alcoholism.
Amer. J. Clin. Nutr., 13, 297, 1963.

86 - SURAWICZ B. -
Electrolytes and the electrocardiogram.
Mod. Concepts Cardiovascular. Dis., 33, 875, 1964.

87 - TAMURA K., TAMURA T., YOSHIDA S., INUI M., FUKUHARA N. -
Transcient recurrent ventricular fibrillation due to hypopotassemia with special note on the U wave.
Jap. Heart. J., 8, 652, 1967.

88 - VAN BRUGGEN H.W., SEBUS J., VAN HEYST A.N.P. -
Convulsive syncope resulting from arrhythmias in a case of congenital deafness with E.C.G. abnormalities.
Am. Heart J., 78, 81, 1969.

89 - WARD O.C. -
A new familial cardiac syndrom in children.
J. Irish. Med. Ass. 54, 103, 1964.

90 - WAREMBOURG H., PAUCHANT M., DUCLOUX G., THERY C., PREZ M. -
Les troubles de la repolarisation ventriculaire des blocs auriculo-ventriculaires. Inversions "massives" de l'onde T.
Arch. Mal. Coeur, 62, 1219, 1969.

91 - WEAVER W.F., BURCHELL M.B. -
Serum potassium and the electrocardiogram in hypokaliemia.
Circulation, 21, 505, 1960.

92 - WIGGERS C.J. -
Studies on ventricular fibrillation caused by electric shock.
Am. Heart. J., 5, 351, 1929.

93 - WRANG R., WELT L.G. -
Observations in experimental magnesium depletion.
J. Clin. Invest. 42, 305, 1963.

94 - ZOLL P.M., LINENTHAL A.J., ZARSKY L.R.N. -
Ventricular fibrillation; treatment and prevention by external electric currents.
New. Engl. J. Med., 262, 105, 1962.